



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. KALYDECO – Extension d'indication

M. le P^r CLANET.- Carine va présenter.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne quitte la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- KALYDECO, granulés en sachets dosés à 50 ou 75 mg d'Ivacaftor...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes 15, il y a le quorum.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez KALYDECO dans le cadre d'une demande de prise en charge dans une extension d'indication avec une demande d'inscription sur les deux listes. L'extension d'indication est le traitement de la mucoviscidose chez les enfants à partir de 12 mois et pesant plus de 7 kg et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation de classe III du gène CFTR. Les mutations sont listées dans l'indication de l'AMM.

Pour cette extension d'indication pédiatrique, le laboratoire revendique un SMR important et, comme chez les enfants âgés de deux ans et plus, une ASMR de niveau II (importante) dans la prise en charge thérapeutique de la maladie.

Il revendique un impact de santé publique faible pour KALYDECO et il le positionne en tant que traitement de fond de première intention dans la mucoviscidose.

En 2012, la Commission avait vu KALYDECO sous forme de comprimé dosé à 150 mg. L'indication était à partir de six ans et plus dans la mucoviscidose. La Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR II dans le traitement des patients atteints de la mucoviscidose.

La Commission avait vu en mars 2016 une extension d'indication chez les enfants âgés de deux ans et plus et pesant moins de 25 kg. Cela concernait la forme granulée en sachet que vous voyez aujourd'hui. Elle avait maintenu le SMR important et l'ASMR de niveau II.

Aujourd'hui, la demande d'extension d'indication chez l'enfant à partir d'un an repose sur une étude de phase III non comparative, ARRIVAL, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique, qui est un critère de jugement principal, et qui comportait un certain nombre de critères secondaires ou tertiaires non hiérarchisés, critères d'efficacité. Elle a bien évalué la tolérance de KALYDECO dans la population pédiatrique.

Cette étude comportait deux parties, A et B, d'une durée respective de quatre jours et 24 semaines. Dans la partie A, il y a sept patients inclus, ayant terminé les quatre jours de traitement. Un total de 19 patients a été inclus dans la partie B de l'étude, sur 24 semaines. Sur ces 19 patients, un seul patient a interrompu prématurément l'étude sur décision médicale.

Sur les résultats de l'étude, le critère de jugement principal, pharmacocinétique, a montré des concentrations en ivacaftor et ses métabolites cohérentes avec les concentrations précédemment observées chez les adultes. Concernant les critères de jugement secondaire d'efficacité, l'étude a montré une diminution du taux de chlorure sudoral moyen au cours des 24 semaines ainsi qu'une efficacité sur les autres critères de jugement, notamment des indicateurs de croissance et des marqueurs pancréatiques et un marqueur de l'inflammation intestinale.

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents ont été du type toux, pyrexie, élévation des enzymes hépatiques et une rhinorrhée.

Pour ce dossier, j'ai fait appel à M. Mercier et M. Kouzan, mais avant je vais lire des extraits du rapport de M. André Labbé de Clermont-Ferrand.

M. le P^r CLANET. - À la fin. Nous allons demander au pédiatre de dire ce qu'il en pense.

M. Le P^r MERCIER. - J'ai fait un rapport, et finalement dans la compétition iconographique, Serge Kouzan a le pompon. Il a sorti un article de CHEST, où des dessins expliquent toute la biologie moléculaire qui sous-tend cette maladie, qui est extrêmement diverse dans ses anomalies génétiques et de ces conséquences en termes de protéines, de processus du canal CFTR qui est plus ou moins fonctionnel.

Comme souligné, le laboratoire a déjà eu en 2012 pour KALYDECO un SMR important et un ASMR II. En 2014, c'est pour une extension des formes génétiques associées à cette mucoviscidose phénotypique. En mars 2016, il y avait l'extension pour les enfants de deux ans et plus et pesant moins de 25 kg. Là, nous demandez d'avoir les enfants âgés de 12 à 24 mois avec des formes de granulés.

Dans la partie A de l'étude, les concentrations d'ivacaftor étaient compatibles avec les concentrations observées chez les enfants plus âgés, donc cela validait la posologie recommandée. Dans la partie B de l'étude, on a montré un effet immédiat sur le taux de chlorure sudoral suggérant une amélioration du canal CFTR. Par ailleurs il y avait une augmentation importante du taux moyen d'élastase. Il y avait des marqueurs suggérant que cette approche thérapeutique fonctionnait.

Il faut un peu tempérer, puisque si l'ivacaftor était bien toléré au cours des 27 semaines de traitement, il y avait quand même 5 sur 19 (26 % des patients) qui avaient une élévation des transaminases par trois et 3 sur 19 qui était multiplié par huit, qui étaient donc qualifiés de sévère. Chez deux patients, il a fallu arrêter ivacaftor et recommencer après.

La revendication du laboratoire est en cohérence.

C'est là où j'apporte un petit bémol que n'apporte pas Serge Kouzan mais pour le débat intellectuel entre nous. Cette thérapeutique ne touche que 5 % des cas de mucoviscidose, ceux qui ont une population avec l'anomalie du gène CFTR (G551D et la suite). C'est donc une partie

très ciblée ou très étroite des populations mucoviscidose. La majorité, c'est des mutations 508del qui relèvent d'un autre mécanisme qui n'est pas sensible à ivacaftor mais un peu sensible à ivacaftor plus d'autres correcteurs que sont lumacaftor et tezacaftor.

Deuxième point, a été publié récemment dans l'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, que lisent beaucoup les pneumologues, c'est que le sérum salé hypertonique à 6 % par comparaison au sérum physiologique administré en deux aérosols quotidiens démontre augmenter d'une part un nouveau marqueur pulmonaire « Lung Clearance Index » (LCI) qui évalue l'homogénéité de la ventilation au cours d'une épreuve de « Multiple Breath Washout » et des données d'une IRM pulmonaire. En d'autres termes, l'étude qui n'a rien à voir avec ivacaftor montre qu'il est possible d'avoir des marqueurs d'efficacité pulmonaire chez ces tout petits nourrissons.

Deuxièmement, cette étude publiée était faite en randomisé. Par conséquent, il est possible de randomiser des enfants. Évidemment, Serge Kouzan me fait remarquer que la population estimée des enfants ayant une mucoviscidose liée à ces anomalies génétiques spécifiques, c'est trois enfants par an. En France, on ne peut pas le faire, mais c'est faisable au niveau européen ou international. Cela pose globalement la question : quand un laboratoire a fait une avancée colossale à la compréhension et l'approche thérapeutique de la mucoviscidose, on continue à appliquer ce que la FDA américaine ou l'EMA a trouvé, c'est-à-dire une petite étude de pharmacocinétique pour dire que c'est pareil, sans un effort de démonstration. Vous voyez l'opposition entre KALYDECO et le service minimal fait par le laboratoire en disant « après tout, c'est pareil, on peut étendre ». Cela a été mieux fait par des investigateurs allemands qui ont travaillé ensemble.

J'ai envie de remettre en question (peut-être de façon un peu théorique) l'ASMR demandée, qui est II, qui est très important, même si tout le monde conçoit que l'on naît avec la mucoviscidose et plus on intervient rapidement peut-être même dans la vie intra-utérine, mieux cela vaudra pour le pronostic final de ces sujets qui malheureusement sont porteurs d'une maladie dont le pronostic est dur à porter toute la vie.

M. le D^r KOUZAN - Je ne partage pas la sévérité dont tu fais preuve pour les raisons suivantes.

Effectivement, ce traitement est un traitement étiopathogénique qui normalise le déficit transmembranaire. Malheureusement, mais ce n'est que sur le sous-groupe que porte la demande, dans les classes III, là où une monothérapie se fixant sur la protéine déjà sur la membrane permet de normaliser les flux transmembranaires, comme nous le voyons sur la normalisation du taux de chlore sudoral au bout de 15 jours. Dans ce cadre, nous sommes devant un traitement qui change totalement la donne, puisque cela normalise la physiopathologie de la maladie. Bien sûr, comme tout développement pharmaceutique, cela est d'abord initié chez des sujets non petits, puis il y a eu extension pédiatrique pour les patients au-dessus de deux ans. Là nous parlons du chaland de patients entre un et deux ans. En théorie, plus tôt nous mettons en place cette correction transmembranaire, mieux cela vaut, puisque

nous savons déjà que les anomalies existent à la naissance, aussi bien au niveau de la clairance dont tu faisais allusion, qui maintenant test bien validé.

Nous sommes en face d'un traitement étiopathogénique sur une partie minoritaire d'une maladie qui est quand même orpheline. Quand nous lisons le dossier de l'industriel, le nombre d'enfants chez qui cela s'adresse en France, c'est trois. Avoir fait 19 patients en pharmacodynamique et je ne sais plus combien de patients en pharmacocinétique dans une maladie où il y a déjà eu une preuve robuste, à la fois d'efficacité clinique et étiopathogénique, à la fois dans le groupe au-dessus de sept ans, puis de deux à six, je pense que le faisceau d'arguments amené me satisfait complètement. Concernant la mutation prédominante, le F508del, il y a eu dans *New England*, il y a un an, une phase II de trithérapie, que nous verrons dans quelques mois avec la phase III, qui semble apporter une réponse qui est peut-être du même niveau d'efficacité qu'avec la monothérapie dans cette classe III.

Je suis partisan en cohérence avec l'évaluation faite pour les enfants au-dessus de sept ans et en cohérence avec les enfants de deux à six ans... C'est vraiment exactement le même type de dossier. Il s'agit là d'une étude dont on nous montre que les résultats d'une certaine tranche et on va voir venir aussi la tranche six mois/un an.

M. Le P^r MERCIER.- Le seul point, c'est que je voulais attirer l'attention de la Commission. Quand nous avons des produits et médicaments aussi innovants (et Dieu sait que c'était une révolution dans l'approche d'une maladie jusque-là mortelle et caractérisée par un handicap respiratoire considérable), malheureusement ad fur et à mesure que le temps passe, des nouveautés s'inscrivent. Quelque part, on a juste appliqué ce que recommandent les agences américaines et européennes, c'est-à-dire faire une extension de pharmacodynamie sans aller plus loin pour démontrer que l'efficacité du traitement démarre dès les premiers mois de vie, voire idéalement, dès les premiers jours de vie puisqu'on dispose maintenant d'un diagnostic génétique néonatal permettant de faire un diagnostic extrêmement tôt en post-natal.

M. le P^r CLANET.- [redacted] nous nous dites la conclusion du troisième expert.

[redacted] pour la HAS.- Il dit dans son rapport : « Les avantages principaux tiennent à l'efficacité du produit sur la protéine CFTR lui permettant de retrouver une qualité fonctionnelle qui se rapproche de la normale. Plus le médicament sera donné tôt dans l'évolution de la maladie plus on peut espérer une restauration d'un fonctionnement normal des épithéliums et donc un arrêt de la cascade inflammatoire aboutissant à une atteinte multiviscérale. »

« La fréquence du type de mutation de classe III reste faible, aux alentours de 4 % des diagnostics. »

« Considérant l'impact de morbi-mortalité, il est encore trop tôt pour savoir si ce médicament aura un impact sur la mortalité, ce dernier point paraissant néanmoins plus que probable comme effet attendu. En termes de morbidité, on peut espérer une réduction des exacerbations pulmonaires, une amélioration significative de l'insuffisance pancréatique exocrine et donc un effet notable sur le statut nutritionnel. »

Dans sa conclusion, il nous dit que « ce médicament est incontestablement intéressant dans la mesure où il permet une restauration fonctionnelle de la protéine CFTR et donc une réduction, voire une disparition, des principaux symptômes secondaires à cette perte de fonction. »

M. le P^r CLANET.- Merci. Une petite question pour ma gouverne personnelle. Est-ce que ce médicament, dans la durée, continue d'être efficace ?

M. Le P^r MERCIER.- Nous n'avons pas la réponse à cela. Nous avons le recul chez les enfants plus grands. Je n'ai pas exactement cela en tête. Mais nous avons un recul de combien ?

M. le D^r KOUZAN.- Deux ou trois ans. Il y a eu une étude de plus longue durée.

M. le P^r CLANET.- Il n'y a pas a priori d'épuisement d'effet.

M. le D^r KOUZAN.- Non.

M. le P^r CLANET.- Sur une molécule qui agit probablement sur le fonctionnement...

M. le D^r KOUZAN.- En fait, la molécule se fixe sur la protéine et modifie la géographie du canal. Cela fait que le chlore peut sortir.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a une autre incertitude sur l'effet long terme, notamment de l'hépatotoxicité. Pour l'instant, c'est marqué par le fait qu'il y a une élévation des transaminases d'un enfant sur cinq et jusqu'à un point de multiplier par 8 ou 10 les transaminases, ce qui aboutit à l'arrêt provisoire du traitement mais qui a pu être repris après.

M. le D^r KOUZAN.- Il a pu être repris et il n'y a pas eu de nouvelle ascension de transaminases.

M. Le P^r MERCIER.- C'est peut-être un problème d'équilibre, mais à long terme, nous ne savons pas.

M. le D^r KOUZAN.- Actuellement, il n'y a pas de signal de pharmacovigilance particulier dans la population de la mucoviscidose.

M. le D^r BLODON.- Vous avez dit que c'était un traitement étiopathogénique, mais est-ce que cela marche ? J'ai entendu dans le rapport de l'expert qu'on pouvait attendre peut-être un bénéfice. C'est quand même un niveau II. Est-ce qu'il y a une démonstration très claire du bénéfice clinique, peut-être pas dans la population des deux ans, mais au-delà ?

M. le D^r KOUZAN.- Je peux répondre en tant que pneumologue adulte. La problématique, c'est que la viscosité entraîne surinfection et la surinfection entraîne une destruction anatomique. Si nous mettons en place le traitement étiopathogénique alors que le poumon est déjà détruit et enflammé au long cours, « les carottes sont cuites ». Intellectuellement, il faudrait le mettre à J1 ou J10 de la naissance. Nous voyons un effet clinique sur les exacerbations, sur le VEMS. Cela a été montré chez les jeunes adultes ou enfant de plus de sept ans. Ce que nous voyons (et que

nous n'avions jamais vu avant) dans les études de scan, c'est une amélioration des bronchectasies. Pour nous, médecins adultes, nous n'avons jamais entendu parler de cela.

Nous avons des arguments pour dire que l'étiopathogénie est réelle et l'efficacité sur la morbi-mortalité est grandement dépendante du timing de la correction du désordre membranaire.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est déjà un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière. Sur la tranche d'âge, est-ce que ça ne devrait pas être réservé aux centres de compétence mucoviscidose ?

M. Le P^r MERCIER.- Toutes les mucoviscidoses sont prises en charge dans de centres de référence, CRCM dès que le diagnostic est porté en néonatal. Je connais bien celui de Robert Debré. Il y en a aussi à Necker. Je ne connais pas tous les centres de France, mais ils sont listés par l'association Vaincre la mucoviscidose. C'est bien bien encadré.

M. le D^r KOUZAN.- La mucoviscidose adulte, c'est pareil. Nous faisons le diagnostic, et après, ils sont pris en charge. Nous le voyons pour des complications intermittentes.

M. le P^r CLANET.- Faut-il l'écrire ou est-ce évident ?

M. Le P^r MERCIER.- C'est évident, mais il vaut mieux l'écrire.

M. le P^r CLANET.- Sans autre question, nous votons.

C'est une extension d'indication dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants de 12 mois et plus et pesant de 7 kg à moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR. Ces mutations sont extrêmement précises au niveau du libellé de l'AMM.

Le laboratoire demande d'aligner sur les évaluations précédentes, c'est-à-dire un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité — 15 voix.

Qui est pour un ASMR II ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR II : 14 voix

ASMR III : 1 voix.

Il y a une EPI derrière sur les enfants qui sont plus grands. Il faudrait étendre le suivi également, puisqu'il y a une extension d'indication. Nous allons le prendre en compte.

Il revendique un ISP. Qui est pour ?

(*Il est procédé au vote.*)

Pour l'ISP : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je propose d'adopter l'avis sur table. Nous étendons l'EP demandée pour six ans et plus à cette tranche d'âge et nous recommandons la prescription dans un centre de référence de compétence.

M. Le P^r MERCIER.- Cela s'appelle officiellement CRCM, centre de recherche et de compétence en mucoviscidose.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Pour la prescription, c'est juste la prescription initiale. Le renouvellement est non restreint.

M. le P^r CLANET.- Très bien. Mais ils continuent d'être suivis en centre de compétence.

